

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. April 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/30422 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/404, 31/435, 31/495, A61P 35/00 (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/11710 (30) Angaben zur Priorität: 100 50 236.9 11. Oktober 2000 (11.10.2000) DE
- (22) Internationales Anmeldedatum: 11. Oktober 2001 (11.10.2001) (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: USE OF DEFINED SUBSTANCES THAT BIND TO THE SIGMA RECEPTOR FOR COMBATING SARCOMA AND CARCINOMA

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG BESTIMMTER SUBSTANZEN, DIE AN DEN SIGMA-REZEPTOR BINDEN, ZUR BEHANDLUNG VON SARKOMEN UND KARZINOMEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of a compound, selected from 3-[4-(4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl)butyl]indole-5-ol, 1-(2-(bis(4-fluorophenyl)methoxy)ethyl)-4-(3-phenyl-propyl)piperazine, 1-(4-hydroxyphenyl)-2-(4-benzyl-1-piperidinyl)propanol, 3-(4-(3S)-3-benzyl-1-piperidyl)butylindole-5-carbonitril, 3-(4-(3R)-3-benzyl-1-piperidyl)butylindole-5-carbonitril, 6-(4-(4-(5-fluoro-3-indolyl)butyl)-1-piperazinyl)-2H-1-benzopyrane-2-one, (SS)-(-)-5-(4-(4-aminobenzyl)-1-piperidylmethyl)-3-(4-ethylphenyl)oxazolidine-2-one, 6-[3-[4-(2,4-difluorobenzyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-2,3-dihydrobenzoxazole-2-one, 3-(4-(3-(4-fluorophenyl)hydroxymethyl)piperido-1-yl)butyl-5-indole-carbonitril, 2-(4-[3-(5H-dibenz[b,h]azepine-5-yl)propyl]-1-piperazinyl)ethanol, 1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-(3-phenylpropyl)piperazine, (SS)-(-)-5-(4-benzyl-1-piperidylmethyl)-3-(4-chlorophenyl)oxazolidine-2-one, 6-[3-[4-(4-fluorobenzyl)-1-piperidyl]-2-methylpropionyl]-2,3-dihydrobenzoxazole-2-one, (1R,2S)-(+)-4-(3-(4-benzyl-piperidino-1-yl)-1-hydroxy-2-methyl-propyl)phenol, (E)-4-(3-(4-benzyl-piperidino-1-yl)-2-methyl-propenyl)phenol, 3-(4-(4-(2,1,3-benzothiadiazole-5-yl)-1-piperazinyl)butyl)indole-5-carbonitril, 6-(3-(4-(4-fluorobenzyl)-1-piperidyl)-2-propenyl)-2,3-dihydrobenzoxazole-2-one, 3-(4-(4-(4-fluorobenzyl)-1-piperidyl)-2-propenyl)-3H-benzothiadiazole-2-one, 6-[3-[4-(4-fluorobenzyl)-1-piperidyl]-propionyl]-3H-benzothiadiazole-2-one, 4-[3-[4-(4-fluorobenzyl)piperidino-1-yl]propoxy]phenol, [2-(4-methoxy-3-phenethyloxy-phenyl)ethyl]piperidinolamine, (1S,5R)-3-(2-(2-adamantyl)ethyl)-1,8,8-trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]octane, 6-[3-[4-(2,4-difluorobenzyl)piperidino-1-yl]propionyl]-3H-benzothiadiazole-2-one, 1-[1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]piperidino-4-yl]indane-1-ol, 1-[2-(4-fluoro-phenyl)ethyl]-4-(naphthalino-2-sulfinyl)piperidine, 1-(indole-4-yl)-4-[4-(4-fluorophenyl)butyl]piperazine, 3-(4-(2-(2-phenylethyl)-1-piperidyl)-1-butyl)indole, 2-[4-(4-(3-indolyl)butyl)-1-piperazinyl]benzonitrile, (S)-(-)-5-(4-hydroxy-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)piperidino-1-yl)methyl-3-(4-methoxyphenyl)oxazolidine-2-one, 5-fluoro-3-[4-phenyl-1-piperidyl]butylindole, 3-(1-phenethyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)indole-5-carbonitril, 3-(2-phenylethyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz[flisoquinoline, 5-fluoro-3-(1-phenethyl-4-piperidyl)indole, N-(1-benzyl-4-piperidyl)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazolo-3-carboxamide, 3-(4-(4-(4-cyanophenyl)-1-piperazinyl)butyl)indole-5-carbonitril, 3-(4-(2-carbamoyl-5-benzofuranyl)-1-piperazinyl)propylindole-5-carbonitril, 3-(4-(4-(4-fluorophenyl)-1-piperazinyl)butyl)indole-5-carbonitril, 3-(4-(4-(2-cyanophenyl)piperazinyl)butyl)indole-5-carbonitril, 5-[3-[4-(4-fluorobenzyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-2-one, 6-(3-[4-(4-fluorobenzyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl)-2,3-dihydrobenzoxazole-2-one, 3-(4-benzyl-1-piperidyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanone, 3-(4-(4-(4-fluorophenyl)-1-piperazinyl)butyl)indole-5-carbonitril, 6-(3-[4-(4-fluorobenzyl)-1-piperidyl]-1-hydroxypropyl)-2,3-dihydrobenzoxazole-2-one, 1-(2-methoxyphenyl)-4-(2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptene-6-ylidene)ethyl)piperazine, 3-(1-(2-(4-fluorophenyl)oxy)-4-piperidyl)-4,5-dihydro-2H-benz[glindazole, (SS)-(-)-5-(4-(4-fluorobenzyl)-1-piperidylmethyl)-3-(4-fluorophenyl)oxazolidine-2-one, 3-(4-(3R)-3-benzyl-1-piperidyl)butyl-5-fluoroindole, 3-(4-(3S)-3-benzyl-1-piperidyl)butyl-5-fluoroindole, or the corresponding acids, bases or salts for use as a σ receptor ligand and/or for combating carcinoma or sarcoma.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung, ausgewählt aus 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl)butyl]indol-5-ol, 1-(2-(Bis(4-fluorophenyl)methoxy)ethyl)-4-(3-phenyl-propyl)piperazin, 1-(4-Hydroxyphenyl)-2-(4-benzyl-1-piperidinyl)-propanol, 3-(4-(3S)-3-Benzyl-1-piperidyl)-butyl-indol-5-carbonitril, 3-(4-(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl)-butyl-indol-5-carbonitril, 6-(4-(4-(5-Fluor-3-indolyl)butyl)-1-piperazinyl)-2H-1-benzopyran-2-on,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

**(72) Erfinder; und**

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): VAN AMSTERDAM, Christoph [DE/DE]; Schepp Allee 47, 64295 Darmstadt (DE).

(74) Anwalt: ISENBRUCK, Günter; Bardehle, Pagenberg, Dost, Altenburg, Geissler, Isenbruck, Theodor-Heuss-Anlage 12, 68165 Mannheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, NI, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(5S)-(-)-5-[4-(4-Aminobenzyl)-1-piperidylmethyl]-3-(4-ethylphenyl)-oxazolidin-2-on, 6-[3-(4-(2,4-Difluorbenzyl)-1-piperidyl-1-oxopropyl)-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on, 3-(4-(3-(4-Fluorphenyl)-hydroxymethyl)piperidin-1-yl)butyl]-5-indolcarbonitril, 2-(4-[3-(5H-Dibenz[b,f]azepin-5-yl)-propyl]-1-piperazinyl)-ethanol, 1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-4-(3-phenylpropyl)-piperazin, (5S)-(-)-5-(4-Benzyl-1-piperidylmethyl)-3-(4-chlorphenyl-oxazolidin-2-on, 6-[3-(4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl)-2-methylpropionyl]-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on, (1R,2S)-(+)-4-(3-(4-Benzyl-piperidin-1-yl)-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol, (E)-4-(3-(4-Benzyl-piperidin-1-yl)-2-methyl-propenyl)-phenol 3-(4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-1-piperazinyl-butyl)-indol-5 carbonitril, 6-(3-(4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl)-2-propenyl)-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on, 3-(4-Trifluormethylphenoxy-methyl)-pyrrolidin 6-[3-(4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl)-propionyl]-3H-benzothiazol-2-on, 4-[3-(4-(4-Fluorbenzyl)-piperidin-1-yl)-propoxy]-phenol [2-(4-Methoxy-3-phenethoxy-phenyl)-ethyl]-dipropyl-amin (1S,SR)-3-(2-(2-Adamantylethyl)-1,8,8-trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan, 6-[3-(4-(2,4-Difluorbenzyl)-piperidin-1-yl)-propionyl]-3H-benzothiazol-2-on, 1-[1-[2-(4-Fluoro-phenyl)ethyl]-piperidin-4-yl]-indan-1-ol, 1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-4-(naphthalin-2-sulfinyl)-piperidin, 1-(Indol-4-yl)-4-[4-(4-fluorphenyl)-butyl]-piperazin, 3-(4-(2-(2-Phenyl-ethyl)-1-piperidyl-1-butyl)-indol, 2-[4-(4-(3-Indolyl)-butyl)-1-piperazinyl]-benzonitril, (S)-(-)-5-[4-Hydroxy-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-3-(4-methoxyphenyl)-oxazolidin-2-on, 5-Fluor-3-[4-phenyl-1-piperidyl]butyl]-indol, 3-(1-Phenethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl]-indol-5-carbonitril, 3-(2-Phenylethyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzof[f]isochinolin, 5-Fluor-3-(1-phenethyl)-4-piperidyl]-indol, N-(1-Benzyl-4-piperidyl)-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-3-carboxamid, 3-(4-(4-Cyanophenyl)-1-piperazinyl-butyl)-indol-5-carbonitril, 3-(3-(4-(2-Carbamoyl-5-benzofuranyl)-1-piperazinyl)-propyl)-indol-5-carbonitril, 3-(4-(4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl)-butyl)-indol-5-carbonitril, 3-(4-(4-(2-Cyanophenyl)-piperazinyl-butyl)-indol-5-carbonitril, 5-[3-(4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl)-1-oxopropyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on, 6-[3-(4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on, 3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanon, 3-(4-(4-(4-Fluorphenyl)-1-butyl)indol-5-carbonitril, 6-[3-(4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl)-1-hydroxypropyl]-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on, 1-(2-Methoxyphenyl)-4-(2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yliden)-ethyl)piperazin, 3-(1-(2-(4-Fluorphenoxo)-ethyl)-4-piperidyl-4,5-dihydro-2H-benz[g]indazol, (5S)-(-)-5-(4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidylmethyl)-3-(4-fluorphenyl)-oxazolidin-2-on, 3-(4-(3R)-3-Benzyl-1-piperidyl)-butyl]-5-fluorindol, 3-(4-(3S)-3-Benzyl-1-piperidyl)-butyl]-5-fluorindol, oder die entsprechenden Säuren, Basen oder Salze als G-Rezeptor Ligand und/oder zur Bekämpfung von Karzinomen oder Sarkomen.

Verwendung bestimmter Substanzen, die an den Sigma-Rezeptor binden, zur Behandlung von Sarkomen und Karzinomen

5 Die Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von Substanzen, die per se bekannt sind, zur Behandlung von Karzinomen und Sarkomen. Die Substanzen, deren Verwendung Gegenstand der Erfindung ist, binden mit hoher Affinität an beide bekannten Sigma-Rezeptoren (σ -Rezeptoren).

10 Die σ -Rezeptoren werden historisch zur Klasse der opioden Rezeptoren gezählt. Die ersten Hinweise auf die Existenz von verschiedenen opioden Rezeptoren kam von Martin und Mitarbeitern, die Experimente an Hunden durchgeführt haben (J. Pharma Coll. Exp. Ther. 197: 517 bis 532, 1976). Auffällige Unterschiede in dem pharmakologischen Verhalten zu verschiedenen narkotischen Analgetika und ihre Unfähigkeit in bezug auf die Entzugssymptome einander zu ersetzen, brachte Martin und Mitarbeiter dazu, 15 die Existenz dreier verschiedener Rezeptortypen zu postulieren. Diese wurden nach den benutzten prototypischen Pharmaka μ für Morphin, κ für Ketocyclazocin und σ für SKF 10047 (N-Allylnormetazocin) genannt. Nach Entdeckung der Enkephaline wurde eine weitere Rezeptorgruppe, die δ -Rezeptoren entdeckt. Es zeigte sich aber, daß die σ -opioden Rezeptoren, 20 die wie die anderen opioden Rezeptoren im zentralen Nervensystem exprimiert werden, Eigenschaften haben, die sie von den anderen opioden Rezeptoren unterscheiden. Die Wirkungen dieser Rezeptoren werden zum Beispiel nicht durch Naloxon aufgehoben. Außerdem gibt es eine Überlappung zwischen σ -Bindungsstellen und Bindungsstellen für Nichtopiate wie Phencyclidin (*angel dust*). In der neueren Literatur werden die σ -Rezeptoren daher nicht zu den opioden Rezeptoren hinzugerechnet.

30 Es gibt zwei Subtypen von σ -Rezeptoren, σ_1 und σ_2 [Quirion et al., Trends Pharmacol. Sci. 13, 85, 1992; Walker et al. Aspects of synaptic transmission, Herausgeber T.W. Stone (Taylor and Francis, London) Seite 91, 1993; Bowen Aspects of synaptic transmission, Herausgeber T.W. Stone (Taylor and Francis, London), Seite 113, 1993]. σ -Rezeptoren sind in verschiedenen peripheren Geweben anzutreffen wie Leber, Niere, Gastrointestinaltrakt und endokrinen Drüsen wie Eierstöcke, Nebenniere, Hoden 35 und Hirnanhangdrüse, daneben auch in Leukozyten. Es ist bekannt, daß

α -Rezeptoren mit zellulären Signaltransduktionswegen, die Protoonkogenprodukte umfassen, interagieren und die Zellproliferation regulieren (Villner und Bowen, 1993 in: Multiple α and PCP-Receptor Ligands: Mechanisms for Neuromodulation and Neuroprotection, Herausgeber J.-M. Kamenka and EF Domino, NPP Books, Ann Arbor, MI, Seite 341, 1992; Brent et al. (Eur. J. Pharmacol. 278, S. 151, 1995)

Es ist bekannt, daß α -Rezeptor-Liganden das Wachstum von bestimmten Karzinomen wie dem kleinzelligen Lungenkarzinom inhibieren. Verschiedene α -Rezeptor Liganden sind bereits bekannt:

- 2-IBP (N-(2-(piperidino)ethyl)-2-iodobenzamid)
- Ifendipin
- Haloperidol
- IPAB (2-Piperidinyl-aminoethyl)-4-iodobenzamid
- (+)-Pentazocin
- BD10008
- BD1047 (N-[2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl]-N,N',N'-trimethylethylendiamin)
- Iodosulfonamid
- (Moody, Leayton und John Life Sciences Vol. 66, No. 20 (2000), S. 1979-1986, Elsevier Science Ltd.)
- 1,3-Di(2-tolyl)-guanidin
- reduziertes Haloperidol,
- (+/-)-N-Allylnormetazocin (SKF 10047)
- (+/-)-Pentazocin
- Rimcazol
- (Brent & Pang, European Journal of Pharmacology, 278 (1995), S. 151-160)
- (+)-3-(3-Hydroxyphenyl)-N-(1-propyl)-piperidin
- (+)-Cyclazocin
- Fluphenazin
- Perphenazin
- Trifluoperazin
- Pimozid

- Thioridazin
- (-)-Butactamol
- BD737 (1S,2R-cis-N-[2-(3,4dichlorphenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-pyrrolidiny)-cyclohexylamin)
- 5 • LR172 (N-[2-(3,4-dichlorphenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-homopiperidiny)ethylamin)
- SH344 (N-[2-(4-iodphenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-pyrrolidiny)ethylamin)
- BD1008 (N-[2-(3,4-dichlorphenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-pyrrolidiny)ethylamin)
- 10 • BD1073 (1-[2-(3,4-dichlorphenyl)ethyl]-4-(n-propyl)piperazin
- SH322 (1-[2-(3,4-dichlorphenyl)ethyl]-4-(n-butyl)piperazin
- BD1018 (3S-1-[2-(3,4-dichlorphenyl)ethyl]-1,4-diazabicyclo[4:3:0]nonan)
- (Vilner, de Costa & Bowen, The Journal of Neuroscience, 15(1) (1995), S. 117-134)
- 15

Es ist Aufgabe der Erfindung, Verbindungen zu benennen, die als σ -Rezeptor Liganden verwendet werden können, und sich zur Bekämpfung von Karzinomen und/oder Sarkomen eignen. Die Aufgabe wird gelöst durch die Verwendung einer Verbindung, ausgewählt aus

20

- a) 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl)-butyl]-indol-5-ol,
- b) 1-(2-(Bis-(4-fluorphenyl)methoxy)ethyl)-4-(3-phenyl-propyl)piperazin,
- c) 1-(4-Hydroxyphenyl)-2-(4-benzyl-1-piperidiny)-propanol,
- 25 d) 3-(4-((3S)-3-Benzyl-1-piperidyl)-butyl)-indol-5-carbonitril,
- e) 3-(4-((3R)-3-Benzyl-1-piperidyl)-butyl)-indol-5-carbonitril,
- f) 6-(4-(4-(5-Fluor-3-indolyl)-butyl)-1-piperazinyl)-2H-1-benzopyran-2-on,
- g) (5S)-(-)-5-[4-(4-Aminobenzyl)-1-piperidylmethyl]-3-(4-ethylphenyl)-oxazolidin-2-on,
- 30 h) 6-[3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on,
- i) 3-(4-(3-(4-Fluorphenyl-hydroxymethyl)piperid-1-yl)butyl)-5-indolcarbonitril,
- 35 j) 2-(4-[3-(5H-Dibenz[b,f]azepin-5-yl)-propyl]-1-piperazinyl)-ethanol,
- k) 1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-4-(3-phenylpropyl)-piperazin,

- l) (5S)-(-)-5-(4-Benzyl-1-piperidylmethyl)-3-(4-chlorophenyl)-oxazolidin-2-on,
- m) 6-[3-[4-(4-Fluorobenzyl)-1-piperidyl]-2-methylpropionyl]-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on,
- 5 n) (1R,2S)-(+)-4-(3-(4-Benzyl-piperidin-1-yl)-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- o) (E)-4-(3-(4-Benzyl-piperidin-1-yl)-2-methyl-propenyl)-phenol
- p) 3-(4-(4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-1-piperazinyl)-butyl)-indol-5-carbonitril,
- 10 q) 6-(3-(4-(4-Fluorobenzyl)-1-piperidyl)-2-propenyl)-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on,
- r) 3-(4-Trifluormethylphenoxy-methyl)-pyrrolidin
- s) 6-[3-[4-(4-Fluorobenzyl)-1-piperidyl]-propionyl]-3H-benzothiazol-2-on,
- t) 4-[3-[4-(4-Fluorobenzyl)-piperidin-1-yl]-propoxy]-phenol
- 15 u) [2-(4-Methoxy-3-phenethyloxy-phenyl)-ethyl]-dipropyl-amin
- v) (1S,5R)-3-(2-(2-Adamantyl)ethyl)-1,8,8-trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan,
- w) 6-[3-[4-(2,4-Difluorobenzyl)-piperidin-1-yl]-propionyl]-3H-benzothiazol-2-on,
- 20 x) 1-[1-[2-(4-Fluoro-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl]-indan-1-ol,
- y) 1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-4-(naphthalin-2-sulfinyl)-piperidin,
- z) 1-(Indol-4-yl)-4-[4-(4-fluorophenyl)-butyl]-piperazin,
- aa) 3-(4-(2-(2-Phenyl-ethyl)-1-piperidyl,-1-butyl)-indol,
- bb) 2-[4-(4-(3-Indolyl)-butyl)-1-piperazinyl]-benzonitril,
- 25 cc) (S)-(-)-5-[4-Hydroxy-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-3-(4-methoxyphenyl)-oxazolidin-2-on,
- dd) 5-Fluor-3-[4-phenyl-1-piperidyl]-butyl]-indol,
- ee) 3-(1-Phenethyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)-indol-5-carbonitril,
- ff) 3-(2-Phenylethyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz[ff]isochinolin,
- 30 gg) 5-Fluor-3-(1-phenethyl-4-piperidyl)-indol,
- hh) N-(1-Benzyl-4-piperidyl)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-3-carboxamid,
- ii) 3-(4-(4-(4-Cyanophenyl)-1-piperazinyl)-butyl)-indol-5-carbonitril,
- jj) 3-(3-(4-(2-Carbamoyl-5-benzofuranyl)-1-piperazinyl)-propyl)-indol-5-carbonitril,
- 35 kk) 3-(4-(4-(4-Fluorophenyl)-1-piperazinyl)-butyl)-indol-5-carbonitril,

- ll) 3-(4-(4-(2-Cyanophenyl)-piperazinyl)-butyl)-indol-5-carbonitril,
 mm) 5-[3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on,
 nn) 6-(3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl)-2,3-
 5 dihydrobenzoxazol-2-on,
 oo) 3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanon,
 pp) 3-(4-(4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl)-butyl)indol-5-carbonitril,
 qq) 6-(3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-hydroxypropyl)-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on,
 10 rr) 1-(2-Methoxyphenyl)-4-(2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yliden)-ethyl)-piperazin,
 ss) 3-(1-(2-(4-Fluorphenoxy)-ethyl)-4-piperidyl)-4,5-dihydro-2H-benz[g]indazol,
 tt) (5S)-(-)-5-(4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidylmethyl)-3-(4-fluorphenyl)-
 15 oxazolidin-2-on,
 uu) 3-(4-((3R)-3-Benzyl-1-piperidyl)-butyl)-5-fluorindol,
 vv) 3-(4-((3S)-3-Benzyl-1-piperidyl)-butyl)-5-fluorindol,
 oder die entsprechenden Säuren, Basen oder Salze als σ -Rezeptor Ligand.

20

σ -Rezeptor Liganden sind alle Verbindungen die an den σ_1 -Rezeptor und/oder an den σ_2 -Rezeptor mit hoher Affinität binden. Die Affinität ist im Rahmen der Erfindung als IC_{50} -Wert der Verdrängung von radioaktiv markiertem SKF-10047 (im Falle des σ_1 -Rezeptors) und von radioaktivem 1,3-di-o-tolylguanidin (DTG) (im Falle des σ_2 -Rezeptors) definiert.

25

Dabei ist für den σ_1 -Rezeptor das Verfahren nach: S.W. Tam, European Journal of Pharmacology 1985, 109 (1), Seiten 33-41 mit den folgenden Veränderungen:

30

- als Inkubationspuffer wird 50mM Tris-HCl (2-Amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiolhydrochlorid), pH 7,7 benutzt;
- die nichtspezifische Bindung wird mit 10 μ M Haloperidol bestimmt;
- die Inkubation der Meerschweinchen-Ganzhirnmembranen einer Konzentration von 8 mg Frischgewebe pro ml mit 4 nM 3 H-SKF10047 wird bei 25°C für 25 Minuten durchgeführt;

35

zugrunde zu legen.

Für den α_2 -Rezeptor ist das Verfahren nach: Y. Shirayama et al., European Journal Pharmacology, 1993, 237 (1), Seiten 117-126 mit den folgenden Veränderungen:

- 5 - Meerschweinchenhirn wird in 20 ml 50 mM Tris-HCl Puffer, pH 7,7 (im folgenden Tris-Puffer) mit einem Glass-Teflon Homogenisator homogenisiert (10 Stöße, 800 rpm);
- das Homogenat wird 15 Minuten bei 2°C bei 20000 rpm in einem Sorvall SS-34 Rotor zentrifugiert;
- der Überstand wird dekantiert;
- 10 - das Pellet wird in 20 ml Tris-Puffer resuspendiert, homogenisiert und zentrifugiert (dieser Schritt wird dreimal wiederholt);
- das Pellet wird in Tris-Puffer resuspendiert, wobei eine Konzentration von 10 mg Originalgewebe pro ml eingestellt wird, und in Aliquots bei -28°C eingefroren;
- 15 - für die Bestimmung des IC_{50} -Wertes wird die Suspension im Wasserbad bei Raumtemperatur aufgetaut, zweimal in 50ml Tris-Puffer gewaschen und anschließend jeweils bei 22000 g für 10 Minuten zentrifugiert;
- die Bestimmung des IC_{50} -Werts erfolgt in einem Volumen von 0,5 ml mit 0,5 nM 3H -DTG und 4 mg Originalgewebe pro ml bei 25°C nach
- 20 40 minütiger Inkubation und anschließender Phasentrennung durch Schnellfiltration mit einer Glasfritte nach vorausgegangener Bestimmung der unspezifischen Bindung in Anwesenheit von 10 μ M Haloperidol;
- 25 zugrunde zu legen.

α -Rezeptor Liganden sind Substanzen, die in bezug auf mindestens einen von beiden α -Rezeptoren eine Affinität von kleiner $9 \cdot 10^{-8}$ M (= $9E-08$ M) (vorzugsweise von kleiner $5 \cdot 10^{-8}$ M oder $1 \cdot 10^{-8}$ M) aufweisen.

30 Die Verwendung einer Substanz als α -Rezeptor Ligand beinhaltet die gezielte Ausnützung ihrer Eigenschaft, an den α_1 -Rezeptor oder den α_2 -Rezeptor mit einer Affinität von kleiner $9 \cdot 10^{-8}$ M (= $9E-08$ M) (vorzugsweise von kleiner $5 \cdot 10^{-8}$ M oder $1 \cdot 10^{-8}$ M) zu binden. Dies schließt die Verwendung als Pharmakon ein, umfaßt aber auch zum Beispiel den Einsatz als

35 Radioligand für pharmakologische oder diagnostische Zwecke.

5 Ferner ist Gegenstand der Erfindung die Verwendung einer der vorstehenden Verbindungen oder die entsprechenden pharmazeutisch verträglichen Säuren, Basen oder Salze zur Herstellung eines Medikamentes betreffend die Behandlung von Karzinomen und Sarkomen.

10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer der vorstehenden Substanzen zur Behandlung von kleinzelligen Lungenkarzinomen, Brust- und Colonkarzinomen sowie von Melanomen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen sind in der Regel mehr oder weniger basisch. Sie können mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz überführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, zum Beispiel Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, zum Beispiel Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Glucuronsäure, Ascorbinsäure, Nikotinsäure, Isonikotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und disulfonsäuren oder Laurylschwefelsäure. Als Produkt erhält man das pharmazeutisch verträgliche Salz der korrespondierenden Base, die vorstehend aufgeführt wurde. Sofern erfindungsgemäß zu verwendende Verbindungen in wässriger Lösung sauer reagieren, können diese durch den Zusatz von basischen Verbindungen in das korrespondierende Salz überführt werden. Sollte es sich bei einer vorstehend aufgeführten Verbindung um ein Salz handeln, so läßt sich die aktive Verbindung durch Zusatz von Säure oder Base oder ggf. durch einfache Hydrolyse freisetzen.

35

Falls die Verbindungen als Bestandteil einer pharmazeutischen Zusammensetzung eingesetzt werden sollen, ist darauf zu achten, daß die entsprechenden Partner der Säure-Basereaktion pharmazeutisch verträglich sind, das heißt für den Menschen in den eingesetzten Mengen im wesentlichen untoxisch. Sofern die Verbindungen als σ -Rezeptor Liganden in in vitro Reaktionen eingesetzt werden sollen, spielt die Verträglichkeit keine Rolle, so daß sich als Partner der Säurebasereaktion alle Säuren bzw. Basen eignen, die sich gegenüber den Pharmaka, abgesehen von der Protolysereaktion, inert verhalten.

Die erfindungsgemäß einzusetzenden Substanzen bilden den aktiven Bestandteil von Medikamenten und Arzneimitteln, die gegen Krebs eingesetzt werden, also insbesondere gegen Karzinome oder Sarkome. Der Einsatz gegen Karzinome, insbesondere gegen Karzinome der Lunge, vor allem gegen kleinzellige Lungenkarzinome und Melanome ist bevorzugt. Daneben kommt auch ein Einsatz gegen Brust- und Enddarmkrebs in Frage.

Die erfindungsgemäß einzusetzenden Substanzen werden in der Regel in der Dosierung vorzugsweise zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg pro kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, vom Körpergewicht und dem allgemeinen Gesundheitszustand, vom Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und vom Verabreichungsweg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, von der Arzneistoffkombination und der schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt. Daneben kommt aber auch die rektale Applikation, die parenterale Applikation insbesondere die intravenöse, intramuskuläre, und gegebenenfalls die intraperitoneale Applikation in Frage.

In der Regel wird der Patient ein Säugetier sein, wobei Menschen eingeschlossen sind. Im weitesten Sinne handelt es bei dem Patienten sich um ein Tier, einschließlich Fische und Vögel.

Die Erfindung wird durch das nachfolgende Beispiel näher beschrieben.

Beispiel

5

Im Rahmen dieses Beispiels wurde die Affinität der erfindungsgemäß einzusetzenden Substanzen an Hirnhomogenat von Meerschweinchen bestimmt. Es handelt sich bei dem Affinitätswert um den IC_{50} -Wert der Verdrängung von radioaktiv markiertem SKF-10047 (im Falle des σ_1 -

10

Rezeptors) und von DTG (im Falle des σ_2 -Rezeptors). Die Affinität an den σ_1 -Rezeptor wurde nach S.W. Tam, European Journal of Pharmacology 1985, 109 (1), Seiten 33-41 bestimmt. Zur Bestimmung der Affinität an dem σ_2 -Rezeptor wurde Y. Shirayama et al., European Journal Pharmacology, 1993, 237 (1), Seiten 117-126 herangezogen. Die Ergebnisse sind

15

nachstehend aufgeführt.

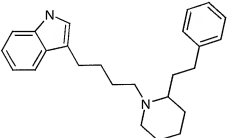
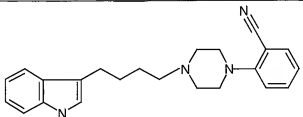
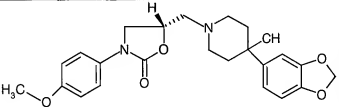
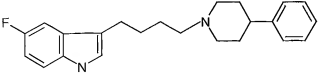
20

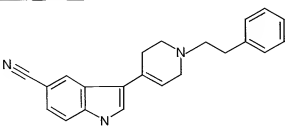
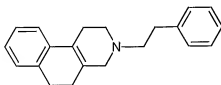
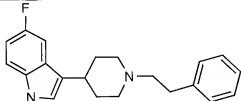
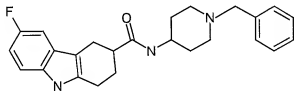
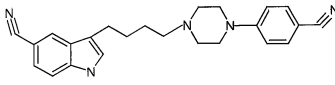
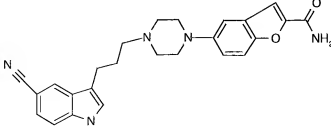
25

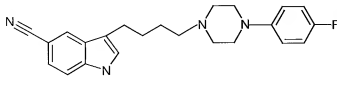
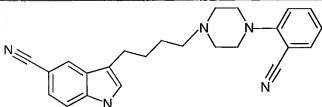
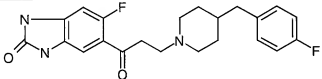
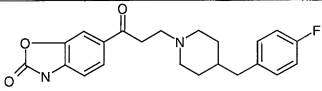
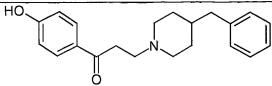
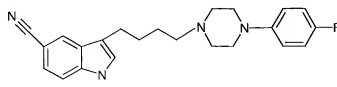
30

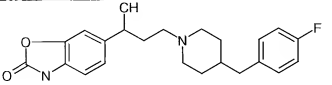
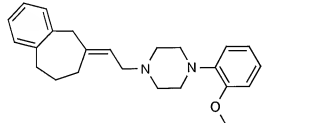
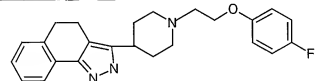
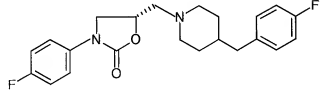
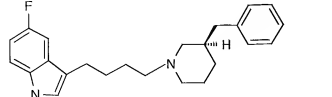
35

Tabelle 1

Struktur	Name	Affinität IC ₅₀	
		σ ₁ - Rezeptor [M]	σ ₂ - Rezeptor [M]
	3-(4-(2-(2-Phenyl-ethyl)-1-piperidyl)-butyl)-indolhydrochlorid	9.3E-09	
	2-[4-(4-(3-Indolyl)-butyl)-1-piperazinyl]-benzonitril	9.0E-09	1.1E-08
	(S)-(-)-5-[4-Hydroxy-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-3-(4-methoxyphenyl)-oxazolidin-2-on	3.8E-08	5.6E-06
	5-Fluor-3-[4-phenyl-1-piperidyl]-butyl-indol	9.3E-10	1.5E-09

	3-(1-Phenethyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)-indol-5-carbonitril	7.3E-09	2.3E-08
	3-(2-Phenylethyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz[f]isochinolin	1.1E-09	1.7E-09
	5-Fluor-3-(1-phenethyl-4-piperidyl)-indol	5.4E-09	6.5E-09
	N-(1-Benzyl-4-piperidyl)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-3-carboxamid	7.8E-09	3.1E-08
	3-(4-(4-(4-Cyanophenyl)-1-piperazinyl)-butyl)-indol-5-carbonitril	1.2E-08	2.3E-08
	3-(3-(4-(2-Carbamoyl-5-benzofuranyl)-1-piperazinyl)-propyl)-indol-5-carbonitril	4.7E-09	

	3-(4-(4-(4-Fluorophenyl)-1-piperazinyl)-butyl)-indol-5-carbonitril	2.6E-09	
	3-(4-(4-(2-Cyanophenyl)-1-piperazinyl)-butyl)-indol-5-carbonitril	1.1E-08	9.6E-09
	5-[3-[4-(Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on	8.6E-09	8.2E-09
	6-(3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl)-2,3-dihydrobenzo-xazol-2-on	4.0E-08	1.1E-08
	3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanon	1.4E-08	8.2E-09
	3-(4-(4-(4-Fluorophenyl)-1-piperazinyl)-butyl)indol-5-carbonitril	6.7E-09	

	6-(3-[4-(4-Fluorobenzyl)-1-piperidyl]-1-hydroxypropyl)-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on	1.2E-08	9.7E-09
	1-(2-Methoxyphenyl)-4-(2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yliden)-ethyl)-piperazin	5.4E-09	9.2E-09
	3-(1-(2-(4-Fluorophenoxy)-ethyl)-4-piperidyl)-4,5-dihydro-2H-benz[gl]indazol	5.2E-09	1.9E-08
	(5S)-(-)-5-(4-(4-Fluorobenzyl)-1-piperidyl-methyl)-3-(4-fluorophenyl)-oxazolidin-2-on	9.1E-09	
	3-(4-((3R)-3-Benzyl-1-piperidyl)-butyl)-5-fluorindol	3.1E-10	2.74E-09

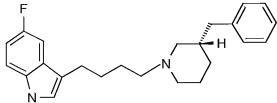
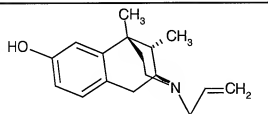
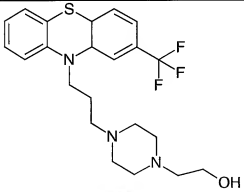
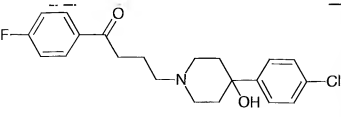
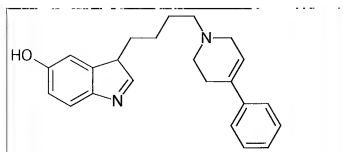
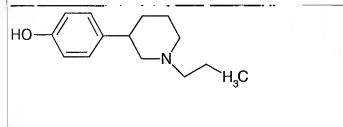
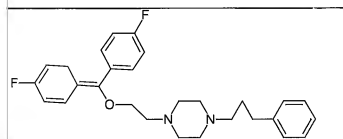
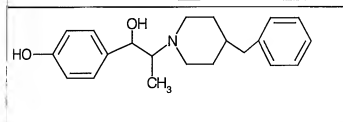
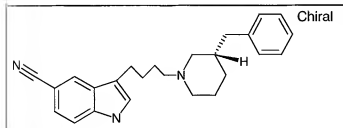
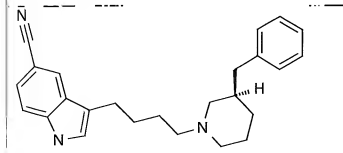
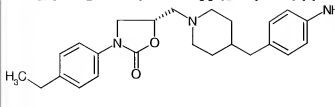
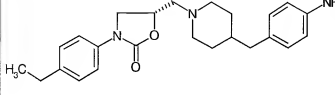
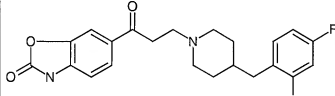
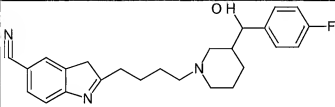
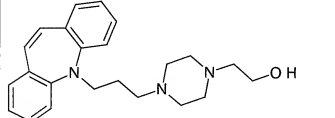
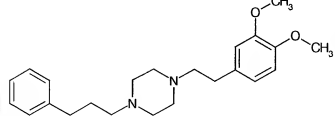
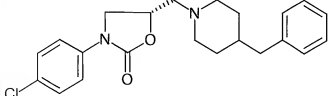
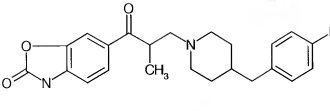
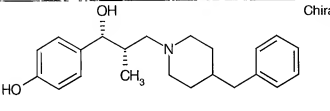
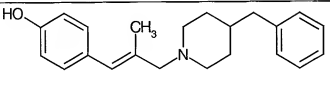
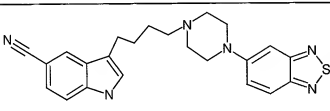
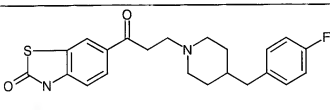
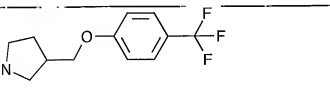
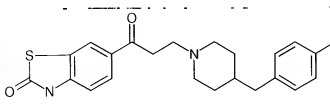
	3-(4-((3S)-3-Benzyl-1-piperidyl)-butyl)-5-fluorindol	5.8E-10	3.0E-09
---	--	---------	---------

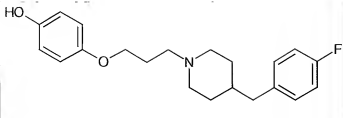
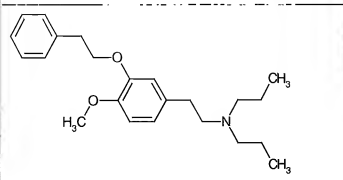
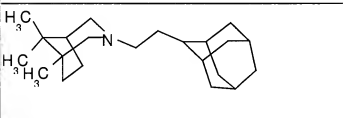
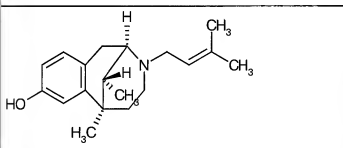
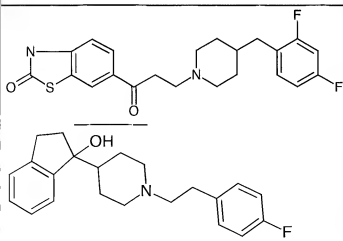
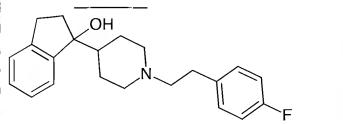
Tabelle 2

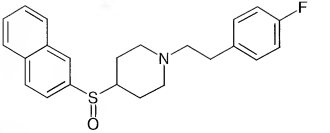
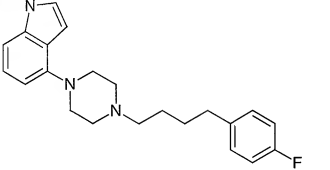
	Name	Affinität IC ₅₀ σ ₁ -Rezeptor [M]	Affinität IC ₅₀ σ ₂ -Rezeptor [M]
	(+)-(2S,6R,11S)-3-Allyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11-dimethyl-2,6-methynobenzo(D)azocin-8-ol	(+)-SKF 10047 4,6E-08	-
	2-Trifluormethyl-10-(3-(1-hydroxyethyl-4-piperazinyl)-propyl)-phenothiazinhydrochlorid	Fluphenazin	-
	4'-Fluor-4-(4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1(1)-butyrophenoxy)hydrochlorid (HALOPERIDOL-HYDROCHLORID)	Haloperidol	1,2E-09
			4,8E-09

	3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl)-butyl]-indol-5-ol	Roxindole	6,8E-09	9,9E-09
	(3S)-3-(3-hydroxyphenyl)-1-phenylpiperidin hydrochlorid (3-PPP(S-ANTIPODE))	3-PPP	1,2E-08	-
	1-(2-(Bis-(4-fluorophenyl)methoxy)ethyl)-4-(3-phenylpropyl)piperazin	GBR-12909	1,5E-08	6,7E-09
	1-(4-Hydroxyphenyl)-2-(4-benzyl-1-piperidiny)-propanol	I-fenprodil	1,7E-08	2,1E-09
	3-(4-((3S)-3-Benzyl-1-piperidyl)-butyl)-indol-5-carbonitril	Chiral	3,5E-09	1,6E-09
	3-(4-((3R)-3-Benzyl-1-piperidyl)-butyl)-indol-5-carbonitril		1,9E-09	3,8E-09

	6-(4-(4-(5-Fluor-3-indolyl)-butyl)-1-piperazinyl)-2H-1-benzopyran-2-on	1,6E-09	-
	(5S)-(-)-5-[4-(4-Aminobenzyl)-1-piperidylmethyl]-3-(4-ethylphenyl)-oxazolidin-2-on	9,3E-09	2,9E-08
	6-[3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on	5,5E-09	4,1E-09
	3-(4-(3-(4-Fluorophenyl)-hydroxymethyl)piperid-1-yl)butyl-(5-indolcarbonitril	4,7E-09	8,4E-09
	2-(4-[3-(5H-Dibenz[b,f]azepin-5-yl)-propyl]-1-piperazinyl)-ethanol	O-pipra mol	2,7E-09 3,7E-09
	1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-4-(3-phenylpropyl)-piperazin	SA 4503	5,5E-09 1,7E-08
	(5S)-(-)-5-(4-Benzyl-1-piperidylmethyl)-3-(4-chlorophenyl)-oxazolidin-2-on	3,6E-09	7,2E-09

	6-[3-[4-(4-Fluorobenzyl)-1-piperidyl]-2-methylpropionyl]-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on		1,1E-09	-
	Chiral	(1R,2S)-(+)-4-(3-(4-Benzylpiperidin-1-yl)-1-hydroxy-2-methylpropyl)-phenol	Ro-25-6981	6,9E-09
		(E)-4-(3-(4-Benzylpiperidin-1-yl)-2-methylpropenyl)-phenol	8,8E-09	6,8E-09
		3-(4-(4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-1-piperazinyl)-butyl)-indol-5-carbonitril	6,7E-09	-
		6-(3-(4-(4-Fluorobenzyl)-1-piperidyl)-2-propenyl)-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on	3,5E-09	2,9E-09
		3-(4-Trifluoromethylphenoxy-methyl)-pyrrolidin	7,7E-09	-
		6-[3-[4-(4-Fluorobenzyl)-1-piperidyl]-propionyl]-3H-benzothiazol-2-on	1,2E-08	2,5E-09

	4-{3-[4-(4-Fluorbenzyl)-piperidin-1-yl]-propoxy}-phenol	3,1E-09	2,0E-09
	[2-(4-Methoxy-3-phenethyloxy-phenyl)-ethyl]-dipropyl-amine	NE-100	1,7E-07
	(1S,5R)-3-(2-(2-Adamantyl)ethyl)-1,8,8-trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan	ACN-111	9,5E-09
	6,11-Dimethyl-3-(3-methyl-but-2-enyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methanobenzo[d]azocin-8-ol	(+)-Pentazocin	2,3E-08, 4,1E-08
	6-{3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-piperidin-1-yl]-propionyl}-3H-benzothiazol-2-on	8,9E-09	-
	1-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-indan-1-ol	2,4E-09	2,1E-09

	1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(naphthalen-2-sulfinyl)-piperidin	3,9E-08	4,3E-09
	1-(Indol-4-yl)-4-[4-(4-fluorophenyl)-butyl]-piperazin	8,7E-09	-

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung, ausgewählt aus
 - 5 a) 3-[4-(4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl)-butyl]-indol-5-ol,
 - b) 1-(2-(Bis-(4-fluorphenyl)methoxy)ethyl)-4-(3-phenyl-propyl)piperazin,
 - c) 1-(4-Hydroxyphenyl)-2-(4-benzyl-1-piperidinyl)-propanol,
 - d) 3-(4-((3S)-3-Benzyl-1-piperidyl)-butyl)-indol-5-carbonitril,
 - 10 e) 3-(4-((3R)-3-Benzyl-1-piperidyl)-butyl)-indol-5-carbonitril,
 - f) 6-(4-(4-(5-Fluor-3-indolyl)-butyl)-1-piperazinyl)-2H-1-benzopyran-2-on,
 - g) (5S)-(-)-5-[4-(4-Aminobenzyl)-1-piperidylmethyl]-3-(4-ethylphenyl)-oxazolidin-2-on,
 - 15 h) 6-[3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on,
 - i) 3-(4-(3-(4-Fluorphenyl-hydroxymethyl)piperid-1-yl)butyl)-5-indolcarbonitril,
 - j) 2-(4-[3-(5H-Dibenz[b,f]azepin-5-yl)-propyl]-1-piperazinyl)-ethanol,
 - 20 k) 1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-4-(3-phenylpropyl)-piperazin,
 - l) (5S)-(-)-5-(4-Benzyl-1-piperidylmethyl)-3-(4-chlorphenyl)-oxazolidin-2-on,
 - m) 6-[3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-2-methylpropionyl]-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on,
 - 25 n) (1R,2S)-(+)-4-(3-(4-Benzyl-piperidin-1-yl)-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
 - o) (E)-4-(3-(4-Benzyl-piperidin-1-yl)-2-methyl-propenyl)-phenol
 - p) 3-(4-(4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-1-piperazinyl)-butyl)-indol-5-carbonitril,
 - 30 q) 6-[3-(4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl)-2-propenyl]-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on,
 - r) 3-(4-Trifluormethylphenoxy-methyl)-pyrrolidin
 - s) 6-[3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propionyl]-3H-benzothiazol-2-on,
 - 35 t) 4-[3-[4-(4-Fluorbenzyl)-piperidin-1-yl]-propoxy]-phenol
 - u) [2-(4-Methoxy-3-phenethyloxy-phenyl)-ethyl]-dipropyl-amin

- v) (1S,5R)-3-(2-(2-Adamantyl)ethyl)-1,8,8-trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan,
- w) 6-{3-[4-(2,4-Difluorbenzyl)-piperidin-1-yl]-propionyl}-3H-benzothiazol-2-on,
- 5 x) 1-{1-[2-(4-Fluoro-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-indan-1-ol,
- y) 1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-4-(naphthalin-2-sulfinyl)-piperidin,
- z) 1-(Indol-4-yl)-4-[4-(4-fluorphenyl)-butyl]-piperazin,
- aa) 3-(4-(2-(2-Phenyl-ethyl)-1-piperidyl-1-butyl)-indol,
- bb) 2-[4-(4-(3-Indolyl)-butyl)-1-piperazinyl]-benzonitril,
- 10 cc) (S)-(-)-5-[4-Hydroxy-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-3-(4-methoxyphenyl)-oxazolidin-2-on,
- dd) 5-Fluor-3-[4-phenyl-1-piperidyl]-butyl]-indol,
- ee) 3-(1-Phenethyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)-indol-5-carbonitril,
- ff) 3-(2-Phenylethyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz[f]isochinolin,
- 15 gg) 5-Fluor-3-(1-phenethyl-4-piperidyl)-indol,
- hh) N-(1-Benzyl-4-piperidyl)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-3-carboxamid,
- ii) 3-(4-(4-(4-Cyanophenyl)-1-piperazinyl)-butyl)-indol-5-carbonitril,
- jj) 3-(3-(4-(2-Carbamoyl-5-benzofuranyl)-1-piperazinyl)-propyl)-indol-5-carbonitril,
- 20 kk) 3-(4-(4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl)-butyl)-indol-5-carbonitril,
- ll) 3-(4-(4-(2-Cyanophenyl)-piperazinyl)-butyl)-indol-5-carbonitril,
- mm) 5-[3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl]-6-fluor-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on,
- 25 nn) 6-(3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-oxopropyl)-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on,
- oo) 3-(4-Benzyl-1-piperidyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanon,
- pp) 3-(4-(4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl)-butyl)indol-5-carbonitril,
- qq) 6-(3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-1-hydroxypropyl)-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on,
- 30 rr) 1-(2-Methoxyphenyl)-4-(2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yliden)-ethyl)-piperazin,
- ss) 3-(1-(2-(4-Fluorphenoxy)-ethyl)-4-piperidyl)-4,5-dihydro-2H-benz[g]indazol,
- 35 tt) (5S)-(-)-5-(4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidylmethyl)-3-(4-fluorphenyl)-oxazolidin-2-on,

- uu) 3-(4-((3R)-3-Benzyl-1-piperidyl)butyl)-5-fluorindol,
- vv) 3-(4-((3S)-3-Benzyl-1-piperidyl)butyl)-5-fluorindol,

oder die entsprechenden Säuren, Basen oder Salze als σ -Rezeptor
Ligand.

5

- 2. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder die entsprechenden pharmazeutisch verträglichen Säuren, Basen oder Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Karzinomen und Sarkomen.

10

- 3. Verwendung nach Anspruch 2 zur Behandlung von kleinzelligen Lungenkarzinomen, Brust- und Colonkarzinomen sowie von Melanomen.

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/11710

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/404 A61K31/435 A61K31/495 A61P35/00

According to international Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, MEDLINE, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PERREGAARD J ET AL: "Sigma ligands with subnanomolar affinity and preference for the sigma 2 binding site. 1. 3-(omega-aminoalkyl)-1H-indoles." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, (1995 MAY 26) 38 (11) 1998-2008. , XP000941460	1
Y	figure 1; table 1	2,3
X	WO 98 57953 A (BOETTCHER HENNING; MERCK PATENT GMBH (DE); BARBER ANDREW (DE); GRE) 23 December 1998 (1998-12-23)	1
Y	claims 1,3	2,3
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 February 2002

Date of mailing of the international search report

27/03/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL-2200 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Luangkhot, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/11710

C:(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BEART P M ET AL: "HETEROCYCLIC AMINO ALCOHOLS RELATED TO IFENPRODIL AS O RECEPTOR LIGANDS: BINDING AND CONFORMATIONAL ANALYSES" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY. MOLECULAR PHARMACOLOGY SECTION, ELSEVIER SCIENCE BV, AMSTERDAM, NL, vol. 269, no. 2, 1994, pages 193-200, XP000601476 ISSN: 0922-4106	1
Y	figure 1	2,3
X	US 5 232 931 A (BOETTCHER HENNING ET AL) 3 August 1993 (1993-08-03)	1
Y	Formel I claim 2	2,3
X	FR 2 688 504 A (SYNTHELABO) 17 September 1993 (1993-09-17)	1
Y	Formel I page 6; table 1	2,3
X	EP 0 711 763 A (SANTEN PHARMA CO LTD) 15 May 1996 (1996-05-15)	1
Y	Formel I example 1	2,3
X	HUSBANDS STEPHEN M ET AL: "Structure-activity relationships at the monoamine transporters and sigma receptors for a novel series of 9-(3-(cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-propyl)carbazole (rimcazole) analogues." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 42, no. 21, October 1999 (1999-10), pages 4446-4455, XP001026440 ISSN: 0022-2623	1
Y	page 4447; table 1	2,3
X	MAJ, JERZY ET AL: "Some behavioral effects of 1,3-di-O-tolylguanidine, opipramol and sertraline, the sigma site ligands" POL. J. PHARMACOL. (1996), 48(4), 379-395	1
Y	XP002190536 abstract	2,3
X	FR 2 717 806 A (ADIR) 29 September 1995 (1995-09-29)	1
Y	Formel I	2,3

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 01/11710

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>BRENT P J ET AL: "SIGMA BINDING SITE LIGANDS INHIBIT CELL PROLIFERATION IN MAMMARY AND COLON CARCINOMA CELL LINES AND MELANOMA CELLS IN CULTURE" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, vol. 278, no. 2, 15 May 1995 (1995-05-15), pages 151-160, XP000645467 ISSN: 0014-2999 cited in the application abstract</p> <p>-----</p>	2,3

FURTHER INFORMATION PCT/ISA/210

Continuation of field I.1

Although claim no. 1 relates to a method for the treatment of the human/animal body, a search was carried out and was based on the indicated effects of the compound/composition.

Continuation of field I.1

Claim no. 1

PCT Ruling 39.1(iv) – Method for the therapeutic treatment of the human or animal body

Continuation of field I.2

The relevant patent claims nos. 1-3 relate to a disproportionately large number of possible compounds. In fact, they cover so many selection options and variables that they lack clarity under the terms of PCT Article 6 and are formulated in too much detail, to such an extent that a meaningful search is impossible. The search therefore focussed on parts of the patent claims that seemed to be clear and concisely formulated, namely the parts relating to sigma-receptor ligands, which contain piperidine, indol and/or piperazine groups.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
on patent family members

International Application No
PCT/EP 01/11710

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9857953	A	23-12-1998	DE 19725664 A1	24-12-1998
			AU 8214598 A	04-01-1999
			BR 9810622 A	03-10-2000
			CN 1260791 T	19-07-2000
			WO 9857953 A1	23-12-1998
			EP 0993458 A1	19-04-2000
			HU 0003997 A2	28-03-2001
			NO 996290 A	17-12-1999
			PL 337229 A1	14-08-2000
			SK 172799 A3	12-06-2000
			US 6333339 B1	25-12-2001
			ZA 9805254 A	13-04-1999
US 5232931	A	03-08-1993	DE 4017211 A1	05-12-1991
			AT 124943 T	15-07-1995
			AU 640783 B2	02-09-1993
			AU 7736191 A	05-12-1991
			CA 2043317 A1	30-11-1991
			DE 59105960 D1	17-08-1995
			DK 459256 T3	21-08-1995
			EP 0459256 A1	04-12-1991
			ES 2074191 T3	01-09-1995
			HU 61016 A2	30-11-1992
			IE 911817 A1	04-12-1991
			JP 6340661 A	13-12-1994
			MX 9203243 A1	01-07-1992
			PT 97773 A ,B	31-03-1992
			ZA 9104095 A	25-03-1992
FR 2688504	A	17-09-1993	FR 2688504 A1	17-09-1993
EP 0711763	A	15-05-1996	AT 197047 T	15-11-2000
			DE 69426157 D1	23-11-2000
			DE 69426157 T2	17-05-2001
			EP 0711763 A1	15-05-1996
			FI 960364 A	26-01-1996
			NO 960270 A	23-01-1996
			US 5736546 A	07-04-1998
			CA 2168264 A1	09-02-1995
			CN 1128026 A ,B	31-07-1996
			ES 2151930 T3	16-01-2001
			WO 9504050 A1	09-02-1995
			JP 2883970 B2	19-04-1999
			JP 7089949 A	04-04-1995
FR 2717806	A	29-09-1995	FR 2717806 A1	29-09-1995
			AT 200780 T	15-05-2001
			AU 687155 B2	19-02-1998
			AU 1494295 A	28-09-1995
			CA 2145027 A1	23-09-1995
			CN 1111626 A ,B	15-11-1995
			DE 69520763 D1	31-05-2001
			DE 69520763 T2	28-02-2002
			DK 673934 T3	30-07-2001
			EP 0673934 A1	27-09-1995
			ES 2158055 T3	01-09-2001
			FI 951296 A	23-09-1995
			JP 2823522 B2	11-11-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 01/11710

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2717806 A	JP	7258237 A	09-10-1995
	NO	951082 A	25-09-1995
	NZ	270761 A	21-12-1995
	PT	673934 T	28-09-2001
	US	5512569 A	30-04-1996
	ZA	9502332 A	15-12-1995

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11710

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/404 A61K31/435 A61K31/495 A61P35/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. BEFORSCHTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, MEDLINE, INSPEC

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PERREGAARD J ET AL: "Sigma ligands with subnanomolar affinity and preference for the sigma 2 binding site. 1. 3-(omega-aminoalkyl)-1H- indoles." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, (1995 MAY 26) 38 (11) 1998-2008. , XP000941460	1
Y	Abbildung 1; Tabelle 1 ---	2,3
X	WO 98 57953 A (BOETTCHER HENNING ;MERCK PATENT GMBH (DE); BARBER ANDREW (DE); GRE) 23. Dezember 1998 (1998-12-23)	1
Y	Ansprüche 1,3 ---	2,3
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld G zu entnehmen

 Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist;

*E: älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung bezeugt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausserführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlicht, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

*8: Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Abschließend des internationalen Rechercheberichts

28. Februar 2002

27/03/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchebehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Luangkhot, N

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	BEART P M ET AL: "HETEROCYCLIC AMINO ALCOHOLS RELATED TO IFENPRODIL AS O RECEPTOR LIGANDS: BINDING AND CONFORMATIONAL ANALYSES" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY. MOLECULAR PHARMACOLOGY SECTION, ELSEVIER SCIENCE BV, AMSTERDAM, NL, Bd. 269, Nr. 2, 1994, Seiten 193-200, XP000601476 ISSN: 0922-4106	1
Y	Abbildung 1	2,3
X	US 5 232 931 A (BOETTCHER HENNING ET AL) 3. August 1993 (1993-08-03)	1
Y	Formel I Anspruch 2	2,3
X	FR 2 688 504 A (SYNTHELABO) 17. September 1993 (1993-09-17)	1
Y	Formel I Seite 6; Tabelle 1	2,3
X	EP 0 711 763 A (SANTEN PHARMA CO LTD) 15. Mai 1996 (1996-05-15)	1
Y	Formel I Beispiel 1	2,3
X	HUSBANDS STEPHEN M ET AL: "Structure-activity relationships at the monoamine transporters and sigma receptors for a novel series of 9-(3-(cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-propyl)carbazole (rimcazole) analogues." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 42, Nr. 21, Oktober 1999 (1999-10), Seiten 4446-4455, XP001026440 ISSN: 0022-2623	1
Y	Seite 4447; Tabelle 1	2,3
X	MAJ, JERZY ET AL: "Some behavioral effects of 1,3-di-O-tolylguanidine, opipramol and sertraline, the sigma site ligands" POL. J. PHARMACOL. (1996), 48(4), 379-395	1
Y	XP002190536 Zusammenfassung	2,3
X	FR 2 717 806 A (ADIR) 29. September 1995 (1995-09-29)	1
Y	Formel I	2,3

-/--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	<p>BRENT P J ET AL: "SIGMA BINDING SITE LIGANDS INHIBIT CELL PROLIFERATION IN MAMMARY AND COLON CARCINOMA CELL LINES AND MELANOMA CELLS IN CULTURE" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, Bd. 278, Nr. 2, 15. Mai 1995 (1995-05-15), Seiten 151-160, XP000645467 ISSN: 0014-2999 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung -----</p>	2,3

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl der Anspruch 1 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

Fortsetzung von Feld I.1

Ansprüche Nr.: 1

Regel 39.1(iv) PCT – Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-3 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen. In der Tat umfassen sie so viele Wahlmöglichkeiten und Veränderliche daß sie im Sinne von Art. 6 PCT in einem solchen Maße unklar und zu weitläufig gefasst erscheinen, als daß sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, die als klar und knapp gefaßt gelten können, nämlich Sigma-Rezeptoren Liganden, eine Piperidine-, Indol- oder/und Piperazinegruppen beinhalten.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP 01/11710

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9857953 A	23-12-1998	DE 19725664 A1	24-12-1998
		AU 8214598 A	04-01-1999
		BR 9810622 A	03-10-2000
		CN 1260791 T	19-07-2000
		WO 9857953 A1	23-12-1998
		EP 0993458 A1	19-04-2000
		HU 0003997 A2	28-03-2001
		NO 996290 A	17-12-1999
		PL 337229 A1	14-08-2000
		SK 172799 A3	12-06-2000
		US 6333339 B1	25-12-2001
		ZA 9805254 A	13-04-1999
US 5232931 A	03-08-1993	DE 4017211 A1	05-12-1991
		AT 124943 T	15-07-1995
		AU 640783 B2	02-09-1993
		AU 7736191 A	05-12-1991
		CA 2043317 A1	30-11-1991
		DE 59105960 D1	17-08-1995
		DK 459256 T3	21-08-1995
		EP 0459256 A1	04-12-1991
		ES 2074191 T3	01-09-1995
		HU 61016 A2	30-11-1992
		IE 911817 A1	04-12-1991
		JP 6340661 A	13-12-1994
		MX 9203243 A1	01-07-1992
		PT 97773 A ,B	31-03-1992
		ZA 9104095 A	25-03-1992
FR 2688504 A	17-09-1993	FR 2688504 A1	17-09-1993
EP 0711763 A	15-05-1996	AT 197047 T	15-11-2000
		DE 69426157 D1	23-11-2000
		DE 69426157 T2	17-05-2001
		EP 0711763 A1	15-05-1996
		FI 960364 A	26-01-1996
		NO 960270 A	23-01-1996
		US 5736546 A	07-04-1998
		CA 2168264 A1	09-02-1995
		CN 1128026 A ,B	31-07-1996
		ES 2151930 T3	16-01-2001
		WO 9504050 A1	09-02-1995
		JP 2883970 B2	19-04-1999
		JP 7089949 A	04-04-1995
FR 2717806 A	29-09-1995	FR 2717806 A1	29-09-1995
		AT 200780 T	15-05-2001
		AU 687155 B2	19-02-1998
		AU 1494295 A	28-09-1995
		CA 2145027 A1	23-09-1995
		CN 1111626 A ,B	15-11-1995
		DE 69520763 D1	31-05-2001
		DE 69520763 T2	28-02-2002
		DK 673934 T3	30-07-2001
		EP 0673934 A1	27-09-1995
		ES 2158055 T3	01-09-2001
		FI 951296 A	23-09-1995
		JP 2823522 B2	11-11-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11710

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR 2717806 A		JP 7258237 A	09-10-1995
		NO 951082 A	25-09-1995
		NZ 270761 A	21-12-1995
		PT 673934 T	28-09-2001
		US 5512569 A	30-04-1996
		ZA 9502332 A	15-12-1995
